

**TUMEUR STROMALE DE L'INTESTIN  
GRELE DISSEMINÉE A LA CAVITÉ  
PERITONEALE**  
(à propos d'un cas)

**SMALL INTESTINAL STROMAL TUMOR  
DISSEMINATED TO THE PERITONEAL  
CAVITY**  
(about one case)

**أورام النسيج الضام المنتشرة بالأعضاء الدقيقة والبرطاون**  
(بصدد حالة واحدة)

*L BENKIRAN, M AMRANI, N LAMALMI, A REGRAGUI, A HARMOUCHE, L GAMRA, M BELABBAS.*

**ملخص :** نستعرض حالة فريدة لأورام النسيج الضام المنتشرة بالأعضاء الدقيقة. والبرطاون قصد إبراز خواصها التشخيصية والتشريحية، الأمونوميائية، وكذا عوامل نشوئها وتطورها بالمقارنة مع أحدث الأبحاث الطبية

**Résumé :** Les auteurs rapportent un cas de tumeur stromale de l'intestin grêle diagnostiqué à l'Institut National d'Oncologie. Celui-ci est remarquable par sa multiplicité et son caractère disséminé au sein de la cavité abdominale. A travers une revue récente de la littérature, les auteurs soulignent les circonstances particulières du diagnostic, les aspects morphologiques, immunohistochimiques, et les divers concepts histogénétiques de ces tumeurs. Les auteurs commentent enfin les difficultés d'établissement d'un pronostic fiable pour ces tumeurs pour lesquelles aucun consensus n'a été établi jusqu'à ce jour.

**Mots-clés :** tumeur stromale gastro-intestinale.

**Abstract :** The authors report a case of gastro-intestinal stromal tumor diagnosed in the pathology unit of the National Oncologic Institute of Rabat. The tumor localized in the ileum was a multiple small intestinal stromal tumor, disseminated to the peritoneal cavity. Through a review of the literature, the authors emphasize the particular circumstances of diagnosis of stromal tumors, their morphologic and immunohistochemical aspects, and the different histogenetic views proposed for this type of tumor. In the absence of any consensus, the authors are concerned about giving a prognosis to such tumors.

**Key-words :** gastro-intestinal stromal tumor.

## INTRODUCTION

Le concept de tumeur stromale du tube digestif introduit par Mazur et Clark en 1983 [1], désigne toute tumeur mésenchymateuse indifférenciée du tube digestif, dont l'origine précise ne peut être établie sur les critères morphologiques habituels, par opposition aux tumeurs conjonctives bien différenciées du tube digestif [2].

Ces tumeurs devenues relativement fréquentes, posent deux types de problèmes à l'anatomopathologiste : un problème diagnostique tout d'abord, vu leur caractère indifférencié, et un problème pronostique étant donné l'absence de consensus quant à l'évaluation du pronostic de ces tumeurs, d'évolution parfois tout à fait déroutante.

Nous présentons un cas de tumeur stromale intestinale diagnostiquée au service, tout en insistant, sur les circonstances diagnostiques particulières, les aspects morphologiques, immunohistochimiques des tumeurs stromales du tube digestif, et les différentes conceptions histogénétiques pouvant être proposées pour ce type de tumeurs.

## OBSERVATION CLINIQUE

Notre observation concerne un homme de 65 ans, connu diabétique non insulino-dépendant, rapportant des douleurs abdominales accompagnées d'une constipation, de rectorragie et d'un amaigrissement chiffré à 10 kg en deux mois.

L'examen clinique a retrouvé une masse para-ombilicale droite, dure, mal limitée, sensible, sans hépatomégalie, splénomégalie ou adénopathies périphériques, avec présence de marisques hémorroïdaires internes. L'échographie abdominale a visualisé une énorme masse abdominale médiane, de siège rétropéritonéal, hypoéchogène. Le complément scannographique abdominopelvien a retrouvé une volumineuse formation mesurant 13,4 x 9,6 cm, de composante hypodense, de siège iléal avec envahissement mésentérique et de multiples adénopathies profondes. La radiographie pulmonaire était par contre sans particularités.

Le bilan biologique était sans anomalies. Une laparotomie exploratrice a été décidée, révélant la présence de multiples masses arrondies, de consistance molle, essaimant la cavité abdominale avec localisation préférentielle au niveau du bord anti-mésentérique de l'intestin grêle, du grand épiploon et de l'ouraque. Le chirurgien a opté pour une simple biopsie-exérèse en raison du caractère hémorragique et de la multiplicité de ces tumeurs.

## MATERIEL ET METHODES

Les prélèvements de la tumeur ont été fixés dans du formol tamponné à 10 % et inclus en paraffine. Des coupes de 5 µm ont ensuite été colorées à l'hématoxyline-éosine.

Une étude immunohistochimique a été réalisée avec les anticorps (Ac) suivants : anti-vimentine (marqueur des cellules mésenchymateuses), anti-actine muscle lisse (marqueur des cellules musculaires lisses), anti-desmine (marqueur des cellules musculaires striées) anti-protéine S100 (PS100, marqueur des

cellules nerveuses), anti-protéine fibrillaire gliale acide (GFAP, marqueur des cellules gliales), anti-neurone spécifique éolase (anti-NSE, marqueur des cellules neuroectodermiques), anti-CD34 (marqueur des cellules endothéliales), anti-HMB45 (marqueur des cellules mélaniques), et anti-MIB1 (Ki67, marqueur de prolifération cellulaire).

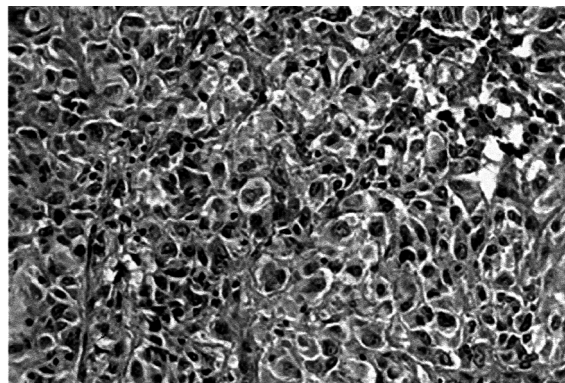
La méthode Peroxydase anti-Peroxydase (Kit PAP Unipath) a été utilisée. Des coupes de 5 µm ont été étalées sur des lames silanées dans une solution de gélatine et d'alun de chrome puis laissées à sécher une nuit à l'étuve à 37°C. Elles ont ensuite été déparaffinées. Un prétraitement à l'autocuiseur a été réalisé pour le Ki67 dans un tampon citrate. Un sérum bloquant (sérum de mouton non immunisé) a ensuite été déposé pendant 30 minutes. Les anticorps primaires ont été appliqués pendant 30 minutes. Le second anticorps (anticorps de mouton anti-immunoglobulines de souris conjugué à la peroxydase) a été appliqué pendant 20 minutes. Le complexe peroxydase anti-péroxydase a été appliqué pendant 20 minutes. La révélation de la réaction a été réalisée par l'aminoéthylcarbazole. Les lames ont ensuite été colorées par l'hémalum, déshydratées puis montées.

L'indice de marquage par le Ki67 (rapport des cellules marquées sur le nombre total de cellules) a été apprécié dans les territoires les plus intensément marqués.

## RESULTATS

La biopsie-exérèse réalisée a rapportée plusieurs nodules tumoraux de 30 g au total, mesurant de 0,5 à 3 cm de grand axe, montrant à la coupe un aspect fasciculé, grisâtre, sans nécrose ni hémorragie. A l'examen histologique, ces différents nodules étaient constitués par une prolifération cellulaire dense, disposée en faisceaux anarchiques ou en plages diffuses (figure 1 et 2).

Fig.1

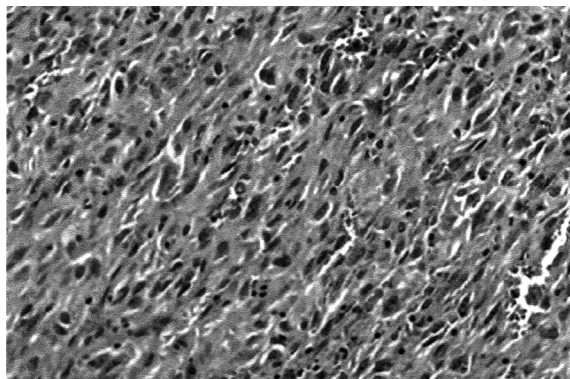


*Prolifération faite de cellules d'allure épithélioïde, aux noyaux irréguliers, et au cytoplasme abondant (hématoxyline-éosine, x 400)*

Les cellules tumorales tantôt fusiformes, tantôt ovoïdes d'allure épithélioïde, avaient un cytoplasme abondant éosinophile cerné par un halo clair et de gros noyaux irréguliers, parfois monstrueux à chromatine mottée et au nucléole plus ou moins bien visible (figure 1,2 et 3). Les mitoses étaient nombreuses, parfois atypiques, avec un index mitotique évalué à 20 mitoses pour 50 champs au fort grossissement.

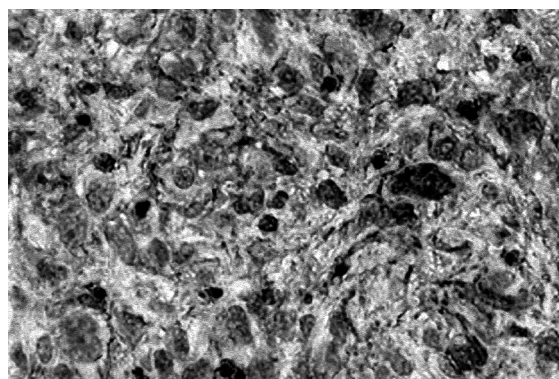


**Fig.2**



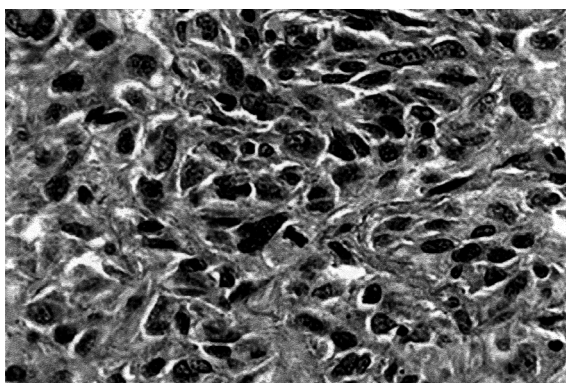
Prolifération fuso-cellulaire dense riche en atypies (hématéine-éosine, x 200)

**Fig.5**



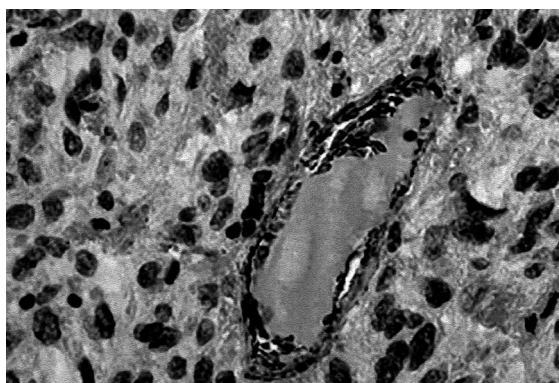
Positivité diffuse des cellules tumorales pour l'anticorps anti- NSE (x 400)

**Fig.3**



Présence au fort grossissement d'un grand polymorphisme nucléaire (anisocaryose, chromatine mottée, nucléole bien visible) et de nombreuses mitoses (une mitose bien visible au centre de la figure, hématéine-éosine, x 400)

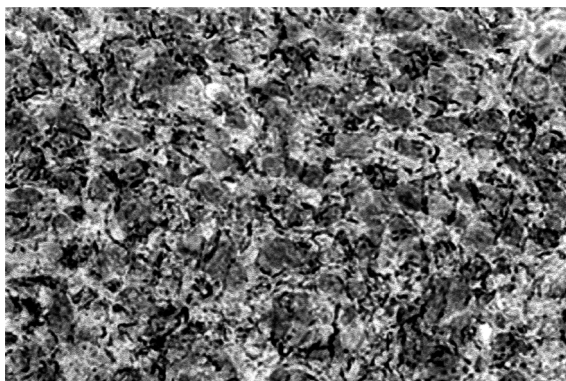
**Fig.6**



Absence d'immunomarquage des cellules tumorales avec l'anticorps anti-CD34 et positivité de l'endothélium vasculaire (témoin interne) (x 400)

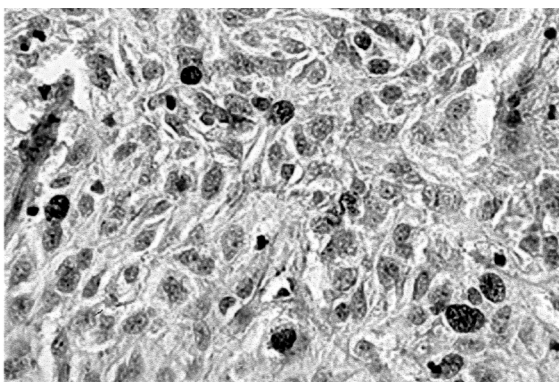
L'immunomarquage montrait une positivité diffuse des cellules tumorales avec la vimentine et la NSE (figures 4 et 5), très faible avec l'actine muscle lisse (moins de 10 % de cellules marquées). Par contre la tumeur était négative avec le CD34 (fig. 6), la PS100, la desmine et la GFAP. L'immunomarquage par le Ki67 montrait un index de prolifération élevé estimé à 20 % (fig. 7).

**Fig.4**



Positivité diffuse des cellules tumorales pour l'anticorps anti-vimentine, de topographie membranaire et cytoplasmique (x 400)

**Fig.7**



Expression du Ki 67 par 20 % des cellules tumorales montrant un marquage nucléaire (x 400)

Le diagnostic retenu était celui de tumeurs stromales multiples malignes de la cavité abdominale d'origine iléale probable. Le caractère de malignité ayant été retenu au vu du nombre élevé de mitoses et de l'index de prolifération cellulaire.

## DISCUSSION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales s'observent généralement après 30 ans et peuvent siéger au niveau de tous les segments du tube digestif et du péritoine [3]. Dans certains cas, comme pour notre observation, le point de départ péritonéal ou au niveau du tube digestif peut être difficile à déterminer. Nous avons retenu pour notre cas une origine primitive iléale probable de la tumeur stromale au vu des données du scanner abdominal, avec dissémination péritonéale secondaire. Cependant, d'authentiques tumeurs stromales primitives mésentériques et épiploïques sans localisation pariétale digestive associée [4] sont également rapportées.

Les tumeurs stromales peuvent être de taille variable : les petites tumeurs sont souvent de découverte fortuite, tandis que les grosses tumeurs sont découvertes à l'occasion d'une hémorragie digestive ou de douleurs abdominales comme dans notre observation [5]. Morphologiquement, les tumeurs stromales du tube digestif sont des tumeurs conjonctives indifférenciées constituées par une prolifération de cellules fusiformes, épithélioïdes ou les 2 associées, ne pouvant être rattachées à aucun tissu en particulier, se distinguant ainsi des tumeurs conjonctives bien différenciées du tube digestif, à savoir des léiomyomes typiques, des léiomyosarcomes et des schwannomes [4].

Récemment, une origine des tumeurs stromales à partir des cellules interstitielles de Cajal, cellules impliquées dans la régulation du péristaltisme intestinal présentes dans les couches musculaires du tractus digestif [6,7], a été proposée [8,9]. En effet, ces cellules sont les seules de l'intestin à montrer le même profil immunohistochimique que les tumeurs stromales indifférenciées, avec une positivité avec les anticorps anti-vimentine, anti-CD34, et anti-ckit ou CD117, récepteur d'une tyrosine-kinase [6-7]. Ne disposant pas de cet anticorps dans notre unité, nous n'avons pu dans notre cas vérifier la positivité des cellules tumorales pour l'anticorps anti-CD117. Notons que le CD117 est exprimé par d'autres populations cellulaires à savoir, les cellules souches hématopoïétiques, les mastocytes, les cellules germinales, et les mélanocytes [10-13]. De plus, cette origine présumée des tumeurs stromales à partir des cellules de Cajal reste très controversée. Dans une étude ayant porté sur 26 cas de tumeurs stromales primitives de siège mésentérique et épiploïque, Miettinen et al. [4] mettent en évidence une positivité de ces tumeurs stromales extra-digestives avec le CD117. Cette expression du CD117 en dehors du tractus gastro-intestinal constituerait pour ces auteurs, un argument formel contre le rôle de précurseur joué par les cellules de Cajal dans la genèse des tumeurs stromales, suggérant plutôt une origine à partir d'une cellule souche mésenchymateuse multipotente, présente à la fois en dehors et en dedans du tractus digestif et capable d'une différenciation dans le sens musculaire lisse et / ou nerveux, responsable de la co-expression de plusieurs marqueurs (CD117, CD34 et actine), fréquemment retrouvée dans ce type de tumeurs [4]. Cette théorie semble d'autant plus

acceptable que les cellules interstitielles de Cajal partagent avec les cellules musculaires lisses le même précurseur cellulaire [4].

Par ailleurs, si l'expression d'antigènes tels que l'actine, la desmine ou la protéine S100 est le signe d'une différenciation musculaire ou nerveuse, celle du CD34 (marqueur des vaisseaux et des cellules jeunes de la moëlle), inconstante, demeure difficilement compréhensible. Parallèlement aux cellules souche de la moëlle qui perdent l'expression du CD34 au moment de leur maturation, on pourrait concevoir que l'expression du CD34 par les tumeurs stromales reflète un stade primaire de la genèse de ces tumeurs [19], avant leur différenciation dans le sens musculaire lisse ou nerveux ou les deux.

Par contre, le profil immunohistochimique de notre tumeur stromale rejoint tout à fait celui rapporté dans la littérature, à savoir une positivité constante pour l'Ac anti-vimentine, une positivité avec l'anticorps anti-muscle lisse ( focale dans notre cas) rapportée dans 30 à 40 % des cas environ. L'anticorps anti-CD34, négatif dans notre cas, est retrouvé dans 50 à 80% des cas, selon les séries. L'Ac anti-PS100 est beaucoup plus rarement exprimé, avec une négativité quasi-constante pour la desmine et la GFAP (14-17).

Au niveau du tube digestif, ces tumeurs posent essentiellement un problème de diagnostic différentiel et de pronostic. En effet, ces tumeurs doivent être impérativement distinguées des léiomyomes, leiomyosarcomes et des schwannomes vrais [14,19,20]. La négativité de la desmine, et le marquage très faible ou nul de la PS100 objectivée chez notre patient permet d'éliminer de tels diagnostics. L'éventualité d'un mélanome malin métastatique intestinal évoquée dans notre cas a été écartée du fait de la négativité de l'HMB45.

Plusieurs travaux ont été réalisés à la recherche de facteurs prédictifs du comportement bénin ou malin de ces tumeurs [19,21-29]. Bien que le compte de mitoses ait été habituellement corrélié à l'évolution de ces tumeurs, l'interprétation de ce compte mitotique est très variable selon les auteurs, concernant le nombre de champs à analyser (entre 10 et 50 selon les auteurs) et la valeur seuil choisie, variable d'un auteur à l'autre [19,21-25,28]. Selon Appelman et Helwig [30], les tumeurs stromales comptant moins de 5 mitoses par 50 champs sont considérées comme bénignes, celles comportant un nombre intermédiaire de 5 à 20 mitoses par 50 champs comme borderline ou de pronostic indéterminé, et une valeur seuil de 20 mitoses par 50 champs au fort grandissement est retenu pour les tumeurs stromales malignes. Plus récemment, une valeur seuil de malignité de 5 mitoses par 50 champs au fort grandissement pour les tumeurs de plus de 5 cm de diamètre, a été retenu par Amin et al. [31]. D'autres facteurs ont été étudiés tels que le siège [19,22-24,27,28], la taille de la tumeur [19,22-24,27,28], l'aspect fusiforme ou épithélioïde de la prolifération (29), la présence de nécrose tumorale [19,22-24,27,28], la cellularité [19,22-24,27,28], le phénotype exprimé par la tumeur (19,25,26), le grading histologique [19] calqué sur celui des sarcomes non viscéraux des tissus mous de la FNCLCC [19] (Fédération Française des Centres Cancéreux), basé sur l'activité mitotique, le degré de différenciation et



l'étendue histologique de la nécrose [19] ou l'index de ploïdie [19,32]. D'après l'étude de Rudolph et al [19], le degré de prolifération cellulaire déterminé à partir de l'immunomarquage du Ki67, reste le meilleur indicateur pronostique en matière de survie: un score supérieur à 10 % étant corrélé à un mauvais pronostic. Par rapport au compte mitotique souvent faussé par la mauvaise préservation des mitoses sur les prélèvements fixés au formol, et du fait de la courte durée de la mitose dans le cycle cellulaire, l'indice de marquage par le Ki67 qui détecte toutes les cellules en cycle semble plus à même d'apprécier le pool de cellules en prolifération [33]. De même, un diamètre tumoral supérieur à 5 cm, la présence de mitoses atypiques, et le grading histologique selon la FNCLCC seraient d'autres indicateurs d'un mauvais pronostic, car corrélés statistiquement à la survenue de métastases [33]. Quant au compte mitotique, il serait uniquement un élément suggestif pour certaines tumeurs stromales d'un plus grand risque évolutif vers la malignité et non un critère indéniable de distinction franche entre tumeurs stromales bénignes et malignes, car il faut garder en mémoire que ces tumeurs bénignes ou malignes représentent une même entité et que toute tumeur stromale doit être considérée comme potentiellement maligne [33]. Ce continuum biologique pourrait être la traduction d'altérations génétiques itératives responsables d'une dysrégulation de la prolifération cellulaire et de l'apparition de clones aneuploïdes [33]. Des travaux récents se sont intéressés au séquençage du proto-oncogène KIT codant pour le récepteur d'une tyrosine kinase, exprimé par les cellules de Cajal impliquées dans la genèse des tumeurs stromales, mettant en évidence une mutation du gène KIT, retrouvée dans un tiers des tumeurs stromales gastro-intestinales [34]. D'autres altérations du génome, indépendantes de la mutation du gène KIT ont été également rapportées [35]. La survenue de récidives ou de métastases à distance, notamment en cas de

tumeurs stromales anorectales [36] impose devant toute tumeur stromale bénigne ou maligne la nécessité d'une surveillance au long cours après exérèse complète.

## CONCLUSION

Cette observation de tumeur stromale maligne du tube digestif illustre bien toutes les difficultés diagnostiques et pronostiques posées par ce type de tumeurs. Le diagnostic des tumeurs stromales gastro-intestinales est basé essentiellement sur leur aspect morphologique de tumeur mésenchymateuse indifférenciée composée de cellules fusiformes et / ou épithélioïdes, co-exprimant généralement à la fois des marqueurs myogéniques (actine muscle lisse) et nerveux (PS100) avec une positivité quasi constante pour le CD 117, plus rare avec le CD34. Leur pronostic reste soumis à controverse puisqu'il n'existe toujours pas de consensus quant à l'évaluation du potentiel de malignité de ces tumeurs. Si le compte mitotique constitue pour certains auteurs [19,21-24,27,28], le critère pronostique histologique le plus fiable, d'autres études [19] se basent essentiellement sur l'index de prolifération cellulaire évalué immunohistochimiquement par le Ki67 pour apprécier le potentiel évolutif de ces tumeurs et la survie des malades. La taille de la tumeur, la présence de mitoses atypiques et le grading histologique selon la FNCLCC permettraient quant à eux d'apprécier le risque de survenue de métastases [19]. Rappelons toutefois la nécessité d'une surveillance à long terme de toute tumeur stromale qu'elle soit bénigne ou maligne en raison du risque de récidives ou de métastases à distance.[36]. Enfin l'histogénèse de ces tumeurs n'est toujours pas élucidée puisque l'hypothèse de la cellule de Cajal, en tant que précurseur de ces tumeurs n'est pas retenue par tous.

## REFERENCES

- 1- **Mazur MT, Clark HB.** Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983 ; 7: 507-519.
- 2- **Bedossa P, Martin E.** Quoi de nouveau sur les tumeurs conjonctives du tube digestif ? *Ann. Pathol* 1994 ; 14 (5) : 350-356.
- 3- **Copper HS.** Intestinal neoplasms. In : SS Sternberg : *Diagnostic surgical pathology*. Raven Press, New York, 1994, p 1337-1417.
- 4- **Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovavitch AJ, Carr NJ, Emory TS et al.** Gastro-intestinal stromal tumors / Smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 (9) : 1109-1118.
- 5- **J. Rosai.** Gastro-intestinal tract. In : Ackerman's : *Surgical pathology*. Mosby, eighth edition, 1996, p 589-814.
- 6- **Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, Yoshinaga K, Kobayshy S, Nishi K et al.** Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 1992 ; 116 : 369-375.
- 7- **Sanders KM.** A case of interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neuro-transmission in the gastro-intestinal tract. *Gastro-enterology* 1996 ; 111 : 492-515.
- 8- **Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM.** Gastro-intestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastro-intestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cell of Cajal. *Am J Pathol* 1998 ; 152 : 1259-1269.
- 9- **Sircar K, Hewlett BR, Riddell RH.** Most gastro-intestinal stromal tumors arise from interstitial cells of Cajal (abstract). *Mod Pathol* 1998; 11 : 71A.
- 10- **Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K, Igarashi S, Shimamura K, Fukuda T.** Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study of formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Virchows Arch* 1994 ; 424 : 135-141.
- 11- **Vliagoftis H, Worobec AS, Metcalfe DD.** The proto-oncogene c-kit and c-kit ligand in human disease. *J Allerg Clin Immunol* 1997 ; 100 : 435-440.

- 12- Williams DE, Eisenman J, Baird A, Rauch C, Van Ness K, March CJ et al.** Identification of a ligand for the c-kit proto-oncogene. *Cell* 1990 ; 63 : 167-174.
- 13- Yarden Y, Kuang WS, Yang-Fend T, Coussens L, Munemitsu S, Dull TJ.** Human proto-oncogene kit, a new cell surface-receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J* 1987 ; 6 : 3341-3351.
- 14- Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M.** Gastro-intestinal stromal tumors - value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : 207-216.
- 15- Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ, Ma CK, Gown AM.** CD34 expression in stromal tumors of the gastro-intestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994 ; 2 : 89-93.
- 16- Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH.** CD34 immun-expression in stromal tumors of the gastro-intestinal tract and in mesenteric fibromatoses. *Histopathology* 1994 ; 25 : 469-473.
- 17- Van de Rijn M, Hendricson MR, Rouse RV.** The CD34 expression by gastro-intestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 1994 ; 25 : 766-771.
- 18- Civin CI, Strass LC, Brovall C, et al.** Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol* 1984 ; 133 : 157-165.
- 19- Rudolph P, Gloeckner K, Parwaresch R, Harms D, Schmidt D.** Immunophenotype, proliferation, DNA ploidy, and biological behavior of gastro-intestinal stromal tumors: a multivariate clinico-pathologic study. *Hum Pathol* 1998 ; 29 (8) : 791-798.
- 20- Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M.** Immunohisto-chemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000 ; 13 (10) : 1134-1142.
- 21- Appelman HD, Helwig EB.** Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients. *Arch Pathol Lab Med* 1977 ; 101 : 373-377.
- 22- Appelman HD, Helwig EB.** Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). *Cancer* 1976 ; 38 : 708-721.
- 23- Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN et al.** Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982 ; 49 : 177-187.
- 24- Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H et al.** A clinico-pathologic and immunohistochemical study of gastro-intestinal stromal tumors. *Cancer* 1992 ; 69 : 947-955.
- 25- Franquemont DW, Frierson HFJ.** Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastro-intestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16 : 947-954.
- 26- Newman PL, Wadden C, Fletcher CDM.** Gastro-intestinal stromal tumors: correlation of immunophenotype with clinico-pathological features. *J Pathol* 1991 ; 164 : 107-117.
- 27- Appelman HD.** Smooth muscle tumors of the gastro-intestinal tract: what we know now that stout didn't now. *Am J Surg Pathol* 1986 ; 10 (suppl 1) : 83-89.
- 28- Akwari OE, Dozois RR, Weiland LH et al.** Leiomyosarcoma of the small and large bowel. *Cancer* 1978 ; 42 : 1375-1384.
- 29- Stout AP.** Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer* 1962 ; 15 : 400-409.
- 30- Appelman HD, Helwig EB.** Sarcomas of the stomach. *Am J Clin Pathol* 1977 ; 67 : 2-10.
- 31- Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ.** Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 1993 ; 100 : 428-432.
- 32- Chen WJ, Eng HL, Fang FM.** Intratumoral regional differences of DNA ploidy of gastro-intestinal stromal tumors: a flow cytometric study. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 2000 (abstract) ; 23 (9) : 520-528.
- 33- Ghnassia JP, Wagner M, Velten M.** Les tumeurs stromales du tube digestif: évaluation pronostique d'une série de 36 cas. *Ann Pathol* 1996 ; 16 (1) : 27-32.
- 34- Li SQ, O'Leary TJ, Sobin LH, Erosan YS, Rosenzweig DL, Przygodzki RM.** Analysis of KIT mutation and protein expression in fine needle aspirates of gastro-intestinal stromal/smooth muscle tumors. *Acta Cytol* 2000 ; 44 (6) : 981-986.
- 35- Fukasawa T, Chong JM, Sakurai S, Koshiishi N, Ikeno R, Tanaka A et al.** Allelic loss of 14q and 22q, NF2 mutation, and genetic instability occur independently of c-kit mutation in gastro-intestinal stromal tumor. *Jpn J Cancer Res* 2000 ; 91 (12) : 1241-1249.
- 36- Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD.** Stromal tumors of the anorectum: a clinico-pathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 (8) : 946-954.